

JP00/7694

PCT/JP00/07694

01.11.00

89/869103

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年11月 1日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第311137号

出願人

Applicant(s):

大正製薬株式会社

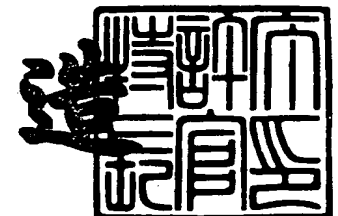
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3101397

【書類名】 特許願

【整理番号】 00YA-P2972

【提出日】 平成11年11月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 宮田 則之

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 石井 孝明

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 小林 結子

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

    【氏名】 天田 英明

【特許出願人】

    【識別番号】 000002819

    【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

    【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

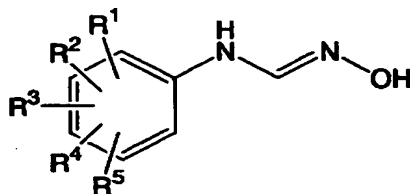
【書類名】 明細書

【発明の名称】 20-HETE 産生酵素阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～14 のアルキル基、炭素原子数 1～14 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～3 個のアルキル基、炭素原子数 3～6 のシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基又は炭素原子数 2～6 個のアルコキシカルボニル基を示す。) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴する 20-HETE 産生酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアラキドン酸から生合成される 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (20-HETE) の産生酵素を阻害する物質に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

アラキドン酸代謝経路に関しては従来、プロスタグランジン類を産生するシクロキシゲナーゼ系、ロイコトリエン類を産生するリポキシゲナーゼ系が知られている。しかし、近年、チトクローム  $p450$  属によりアラキドン酸から産生される 20-HETE が、生体内で多彩な働きをしていることが明らかとなってきた (J.Vascular Research., 第32巻, 79頁 (1995))。特に、20-HETE は腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させる作用及び細胞増殖惹起作用を有しており、重要な生理作用を演じていることが明らかとなってい

る。従って、20-HETEの産生酵素（チトクローム p450 属）の阻害剤は、各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の治療剤としての有用であることが示唆される。

## 【0003】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している20-HETEの産生酵素を阻害する薬剤を提供することを目的とする。

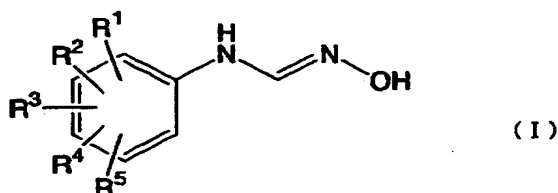
## 【0004】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な部分構造を有する化合物が意外にも20-HETEの産生酵素の阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式（I）

## 【0005】

## 【化2】



## 【0006】

（式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～14のアルキル基、炭素原子数1～14のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、炭素原子数3～6のシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基又は炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基を示す。）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴する20-HETE産生酵素阻害剤である。

## 【0007】

式（I）の化合物が20-HETE産生酵素阻害活性を有することは、本発明により初めて見出されたものである。

## 【0008】

## 【発明の実施の形態】

本発明に係る式 (I) の化合物において、アルキル基とは直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であり、炭素原子数 1 ~ 5 個のものとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第 3 ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などを挙げることができ、炭素原子数 1 ~ 14 個のものとしては上記のほか、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、テトラデシル基などを挙げることができる。また、炭素原子数 3 ~ 6 個のシクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ~ 3 個のアルキル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された直鎖又は分枝鎖状のアルキル基である。このうち、フッ素原子で置換されたアルキル基が好ましく、さらに好ましくはフッ素原子で置換されたメチル基であり、最も好ましくはトリフルオロメチル基である。炭素原子数 1 ~ 5 個のアルコキシ基とは、直鎖状又は分枝鎖状のものであり、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基である。

## 【0009】

上記式 (I) で表される化合物の製薬学的に許容される塩とは、鉱酸、有機酸との塩であり、それらは例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ぎ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、ラクチン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、N-アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー、カルボキシビニルポリマーなどの酸との塩を挙げることができる。

## 【0010】

本発明に係る化合物は、特開昭 61 - 165360 号に記載された方法又はそ

れに準ずる方法により製造することができる。

#### 【0011】

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

#### 【0012】

##### 【発明の効果】

本発明に係る化合物は、20-HETE産生酵素の阻害作用を有し、ヒト及び動物における20-HETEが関わる疾病、例えば、各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器疾患治療薬として有用である。

#### 【0013】

##### 【実施例】

以下実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

##### 製造例

N-(4-ブチル-2-メチルフェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

4-ブチル-2-メチルアニリン（129.18g）とオルトギ酸エチル（234.66g）を100℃で11時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。得られた粗生成物をメタノール（200ml）に溶解させた。塩酸ヒド

ロキシルアミン (65.59 g) のメタノール溶液 (500 ml) に、ナトリウムメトキシド (51.02 g) のメタノール溶液 (350 ml) を 0℃ で滴下し中和した。析出した塩化ナトリウムをろ別し、ろ液を粗生成物のメタノール溶液に滴下し、室温で 15 時間攪拌した。メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルム 800 ml に溶解させ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後除媒し、得られた残渣をヘキサンで洗浄し、標題化合物の粗結晶を 63.66 g 得た。粗結晶の一部 (35.47 g) をヘキサン：酢酸エチル (1 : 4) で再結晶し、無色粉末の標題化合物を 29.85 g 得た。

融点 138.0 ~ 140.0℃。

【0014】

試験例 [ラット腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素の阻害作用]

本試験は J. Pharmacol. Exp. Ther., 第 268 巻, 474 頁 (1994) に記載の方法に準拠して行った。

実際には 50 mM 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH 7.4)、5 mM 塩化マグネシウム及び 1 mM エチレンジアミンテトラアセティックアシッドジソディウムソルト (EDTA) を含む組成の緩衝液に、一連の測定対象物を加え、酵素としてラット腎ミクロソーム (自然発症高血圧ラット オス、6 週齢)、基質として [5,6,8,9,11,12,14,15] トリチウム-アラキドン酸 (アマシャム社製) 及び補酵素として NADPH (シグマ社製) を添加し 37 度で 1.5 時間反応させた。反応後にギ酸を添加して反応を停止させ、アセトニトリル (終濃度 50%) を加えて 1 時間 30 分室温で放置した。20-HETE の産生酵素活性は、C18 逆相カラム (バイオシル C18, バイオラッド社製) を通した後、放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー (ギルソン社製) により測定した。

【0015】

その結果、本発明に係わる化合物無添加時の 20-HETE 産生酵素活性を 100% とし、化合物を添加した時の 50% 阻害濃度を算出した結果、N-(4-ブチル-2-メチルフェニル)-N'-ヒドロキシーホルムアミジンでは 0.030  $\mu$ M であった。



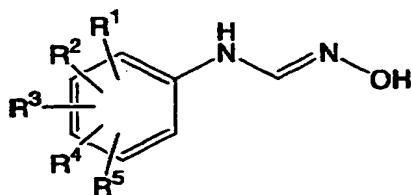
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している 20-HETE の産生酵素を阻害する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式

【化 3】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 14 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 14 のアルコキシ基、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキル基、炭素原子数 3 ～ 6 のシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基又は炭素原子数 2 ～ 6 個のアルコキシカルボニル基を示す。) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴する 20-HETE 産生酵素阻害剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002819]

1. 変更年月日	1990年 8月22日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏 名	大正製薬株式会社